PHARMACOVIGILANCE INFO

N°7 - OCTOBRE 2008

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments
et services de Pharmacologie et Pharmacologie Clinique
CHU
Centre de Biologie
58, Rue Montalembert – BP 69
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 01
☏: 04.73.75.48.31 – Fax: 04.73.75.48.32
E-mail: pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments et de recueillir et analyser vos notifications d'effets indésirables.

Les effets indésirables graves ou inattendus doivent obligatoirement être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (article R5144-19 du Code de la Santé Publique).

SOMMAIRE

• Les actualités de pharmacovigilance

► Info Agence **p 2-4**
► Dans la littérature : clopidogrel et IPP **p 4**

• Forum : médicaments et torsades de pointes

► Le cardiologue **p 5**
► Le chercheur **p 7**
► Le pharmacovigilant **p 9**

• Actualités régionales :

► Démarche de Pharmacovigilance dans un CH de la région **p 11**
► Plaidoyer pour la déclaration des effets indésirables **p 12**

• Déclaration : fiche Cerfa p 13-14

ÉDITORIAL

Pharmacovigilance, 2ème génération : la pharmacovigilance pro-active ou le plan de gestion des risques (PGR)

Minimiser le risque de survenue d'effets indésirables, liés à la prise de médicaments en anticipant ces risques avant que les produits soient commercialisés, tel est le nouvel objectif de l'AFSSaPS depuis 2005. Ceci fait suite à la nouvelle réglementation européenne mise en place après le retrait du marché de la cérivastatine en août 2001 puis de Vioxx® en octobre 2004. Cette démarche repose sur la mise en place de plans de gestion de risques, dispositif renforcé de surveillance et de prévention dès la mise sur le marché. Ces PGR concernent certaines catégories de produits notamment : 1/ les médicaments nouveaux (contenant une nouvelle substance active ou biosimilaires), 2/ les médicaments génériques lorsqu'un problème de sécurité a déjà été identifié avec le médicament princeps, 3/ les médicaments déjà commercialisés mais dont la demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) entraîne des changements significatifs des conditions d'emploi.

Cette nouvelle démarche de pharmacovigilance vient s'ajouter à la surveillance classique basée sur l'alerte via la déclaration spontanée d'effets indésirables graves et/ou inattendus par les professionnels de santé. Elle peut comporter des activités renforcées de pharmacovigilance basées sur la notification des effets indésirables et surtout des études de suivi dénommées post-AMM (notamment pharmacoépidémiologiques). Elle vise encore à mieux connaître dès l'AMM le profil de sécurité afin d'entreprendre précocement des actions permettant de maîtriser le risque. Seront recherchées, par exemple, les populations à risque et les pratiques non conformes au bon usage du médicament dans les conditions réelles d'utilisation ; ceci s'accompagnera d'une évaluation constante du rapport bénéfice/risque. Le PGR peut comprendre également un plan de minimisation des risques incluant entre autres des actions de communication à destination des professionnels de santé et des patients.

Un PGR engage plusieurs acteurs : à l'AFSSaPS que ce soit en pré ou post-AMM, la cellule PGR-Pharmaco-épidémiologie, l'unité de pharmacovigilance, l'unité d'évaluation pré-clinique, le département publicité, le système national de toxicovigilance… et le laboratoire. Une coordination s'est instaurée avec la DGS et la HAS qui ont également le pouvoir de demander des études post-AMM.

Fin décembre 2007, 177 PGR ont été examinés, il s'agit essentiellement de PGR européens. L'AFSSaPS a également la possibilité de mettre en place des PGR nationaux complétant le PGR européen lors de problématiques particulières à la France : offre thérapeutique spécifique, pratiques médicales ou de délivrance différentes….

Une rubrique dédiée figure sur le site Internet de l'AFSSaPS http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pgr/indpgr.htm . Depuis février 2007, des fiches de synthèse de PGR sont disponibles à l'attention des professionnels de santé et du grand public.

Dr Marie Zenut

ACTUALITÉS DE PHARMACOVIGILANCE

INFOS AGENCES

Christine Fournier-Choma
Alexandre Perrazi

Vaccination contre l'hépatite B et risque de démyélinisation

Le 25 septembre 2008, les médias généralistes ont largement relayé une « information » tirée d'un article non encore publié, selon laquelle le vaccin contre l'hépatite B le plus utilisé en France, Engerix B®, serait lié à une augmentation d'épisode aigu démyélinisant ou de SEP chez l'enfant.

L'étude cas-témoin en question, menée sur la cohorte KidSEP, a étudié les épisodes de démyélinisation survenus chez les enfants de moins de 16 ans entre 1994 et 2005. Dans un sous-groupe d'enfants (constitué a posteriori) ayant respecté le calendrier vaccinal, la vaccination par Engerix B® montrerait un risque significativement accru d'épisode aigu démyélinisant, lorsque le délai entre la vaccination et l'apparition de cet épisode dépasse trois ans.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné les résultats de cette étude le 30 septembre 2008 et a considéré que :

- tout comme dans les deux études déjà menées sur cette cohorte KidSEP en 2007, le résultat principal et majeur ne fait pas apparaître de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de SEP. Un lien que jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique n'a démontré chez l'enfant. Chez l'adulte, une seule étude a mis en évidence un tel lien, avec un faible niveau de preuve.
- les résultats de l'analyse en sous-groupe apparaissent méthodologiquement contestables, incohérents et présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit[1] ;
- ces résultats ne modifient pas les conclusions émises le 29 janvier 2008 : la Commission confirme que les données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie, évaluées depuis plus de 13 ans chez l'enfant et chez l'adulte, ne remettent pas en cause le rapport bénéfice / risque du vaccin contre le virus de l'hépatite B.

L'évolution de la couverture vaccinale depuis 1998 montre des taux insuffisants chez le nourrisson (<30 %), le pré-adolescent (environ 40 % contre 76% pendant la campagne scolaire de vaccination entre 1994 et 1998) et dans les populations à risque.

Depuis 2003, les cas d'infection aiguë par le VHB doivent être obligatoirement déclarés. Ceci permet de comparer l'incidence de ces infections avant et après la vaccination.

	avant 1994	2003-2007
nouveaux cas d'HB aiguë	8500 / an	600-800 / an
transplantations pour hépatite B fulminante	20 / an	2 / an

Ces résultats semblent en faveur d'un impact bénéfique de la campagne de vaccination contre le VHB mise en oeuvre à partir de 1994. Des estimations du nombre d'hépatites B et de complications évitées depuis 1994 par la vaccination des enfants jusqu'à 16 ans sont en cours de validation.

[1] résumé des débats sur le site Internet de l'AFSSaPS :
http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/vaccin-hepatiteb-com-pv.pdf

AP

Paraplégie / tétraplégie au cours d'injection radioguidée de glucocorticoïdes au rachis lombaire et cervical

Résumé de la lettre du directeur général de l'AFSSaPS oct.2008

L'Afssaps a adressé une lettre d'information aux radiologues et aux rhumatologues concernant des cas rapportés de paraplégie / tétraplégie au cours d'injection radioguidée de glucocorticoïdes aux rachis lombaire (par voie épidurale, foraminale ou périradiculaire) et cervical dans des pathologies rhumatismales, en particulier rachialgies ou radiculalgies communes, syndrome du canal lombaire rétréci, lomboradiculalgies sur rachis opéré.

L'Afssaps rappelle que :

- seuls le cortivazol et la prednisolone disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) par voie épidurale dans le traitement des radiculalgies. La prednisolone est également autorisée par voie intradurale dans le traitement des radiculalgies, en cas d'échec d'autres traitements (résistance aux injections épidurales).
- les autres glucocorticoïdes, parmi lesquels la triamcinolone et l'acétate de méthylprednisolone, sont uniquement indiqués pour un usage local extrarachidien (intra-articulaire, péri-articulaire et parties molles).

A ce jour, en France, 4 cas de paraplégie / tétraplégie ont été notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) à la suite d'infiltration de prednisolone dans les rachis lombaire (3 cas de paraplégie) et cervical (1 cas de tétraplégie). Deux de ces cas concernaient la voie épidurale (1 en L2-L3, 1 en L5-S1), un autre la voie intraforaminale L3-L4 gauche. Dans ces 4 cas, la récupération motrice des patients n'a été que partielle.

Une recherche bibliographique a permis d'identifier des cas similaires après administration foraminale ou épidurale de glucocorticoïdes, notamment triamcinolone, méthylprednisolone, bétaméthasone ou hydrocortisone associé ou non à un produit de contraste et/ou un anesthésique local.
Dans l'ensemble des cas, aucun facteur de risque n'a pu être clairement identifié. Cependant, il est à noter que des antécédents de chirurgie du rachis étaient présents dans plusieurs cas. Un mécanisme d'action évoqué pour expliquer la survenue de ces effets indésirables neurologiques est celui d'une origine vasculaire, par occlusion d'une artère à destinée médullaire, mettant en cause la taille des particules du glucocorticoïde ou l'excipient.

Une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte, et porte sur les effets indésirables neurologiques après injections radioguidées de glucocorticoïdes aux rachis lombaire et cervical.

L'Afssaps recommande :

- d'utiliser les glucocorticoïdes injectables dans le respect strict de l'AMM
- de prendre en compte, tout particulièrement dans des pathologies bénignes, la survenue exceptionnelle de paraplégie/tétraplégie dans les indications des injections radioguidée des rachis lombaire et cervical.

Extension de la population cible du vaccin varicelleux vivant VARILRIX®

Commission de Transparence de la HAS

Depuis 2004, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France recommande la vaccination antivaricelleuse chez certaines populations de patients
- sans antécédents de varicelle,
- ou quand leur histoire est douteuse,
- avec une sérologie négative.

* Chez les adultes immunocompétents (> 18 ans), vaccination post-exposition dans les trois jours suivant l'exposition ; la recherche de la sérologie est ici facultative.

* Pour les professionnels de santé :
- vaccination à l'entrée en première année des études médicales et paramédicales ;
- rattrapage auprès de l'ensemble du personnel de santé, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, gynéco-obstétrique, néonatologie, pédiatrie, maladies infectieuses). Les sujets vaccinés doivent observer une éviction de 10 jours en cas de rash généralisé ;
- vaccination pour tout professionnel en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;

* Pour toute personne en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours ;

* Chez les enfants candidats à la greffe d'organes solides, dans les six mois précédant la greffe. Dans ce cas,le schéma de vaccination comprend deux doses à un mois d'intervalle, avec surveillance du taux d'anticorps après la greffe.

Dans son avis du 5 juillet 2007, le Haut Conseil de Santé Publique recommande de plus la vaccination, lorsqu'il n'existe pas d'antécédents de varicelle ou en cas d'histoire douteuse (test sérologique possible dans ce cas) **:**

* des adolescents de 12 à 18 ans;

* des femmes en âge de procréer, notamment de celles qui ont un projet de grossesse, un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas. La commission spécialisée de Sécurité sanitaire du Haut Conseil de la Santé Publique rappelle que toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin ;

* dans les suites d'une première grossesse, sous couvert d'une contraception efficace.

Mais, **le HCSP ne recommande pas à ce jour dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois**. C'est pourquoi il déconseille le remplacement du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons par le quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle.

CF

Dans la littérature

Clopidogrel : efficacité diminuée par les IPP ?

Début 2008, une équipe de Cardiologie du CHU de Brest avait montré que l'oméprazole diminuait l'activité antiagrégante plaquettaire du clopidogrel[1]. Les conséquences de cette interaction en clinique n'étaient cependant pas évaluées.

En septembre 2008, suite à ces travaux, le département d'évaluation des risques médicamenteux de l'assureur américain Aetna a publié dans une « Correspondance » le résultat des investigations menées dans ses propres bases de données à ce sujet[2].
Le nombre d'infarctus du myocarde aigu a été comparé dans trois groupes : clopidogrel sans IPP (contrôle), avec IPP à faible dose, avec IPP à forte dose. Les taux d'infarctus du myocarde aigu à 1 an sont ressortis respectivement à 1.38% , 3.08% et 5.03% , soit une différence statistiquement significative pour les deux groupes IPP.
Pour tenir compte des facteurs de comorbidité, des sous-groupes ont été constitués en n'incluant dans chaque groupe que les patients présentant avant l'introduction du clopidogrel, une insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique, hypertension artérielle, hypercholestérolémie et un diabète. Dans ce cas, les taux d'IM à un an étaient de 2.60%, 10.00% (RR=3.8) et 11.38% (RR=4.4).
Cette analyse comporte beaucoup de faiblesses : données manquantes notamment sur les antécédents personnels ou familiaux, pas de distinction entre les IPP, doses non précisées, etc. Mais ses résultats sont cohérents avec les données pharmacologiques du CHU de Brest.

Selon Aetna, un IPP est associé au clopidogrel chez près d'un patient sur deux aux USA.

[1] *Journal of the American College of Cardiology (JACC), Vol. 51 n° 3 ; 256-260*
[2] *JACC Vol. 52 n°12, 2008 ; 1038-1039*

AP

FORUM : TORSADES DE POINTES MÉDICAMENTEUSES

LE CARDIOLOGUE

M. le Dr Dominique Lamaison
Pôle de cardiologie, CHU Clermont-Ferrand

Torsades de pointes d'origine médicamenteuse

Les torsades de pointes sont des tachycardies ventriculaires polymorphes (variations de QRS autour de la ligne isoélectrique), pouvant durer de quelques battements à plusieurs secondes, ne pas donner de symptôme, provoquer des vertiges brefs ou des syncopes brutales, dégénérer en fibrillation ventriculaire fatale. Elles se produisent chez des patients dont l'ECG révèle un allongement de l'intervalle QT, souvent > 500 ms, traduisant l'allongement de la durée de la repolarisation, elle-même due à l'augmentation de durée du potentiel d'action cellulaire (PA).

Elles se rencontrent dans deux types de circonstances :

- syndrome du QT long congénital, lié à des mutations pouvant porter sur 10 différents gènes, codant pour le canal potassique ou son ancrage à la membrane (ankyrine B), plus rarement le canal sodique ou une de ses sub-unités, ou un canal calcique.
- torsades d'origine médicamenteuse liées à l'exposition à des médicaments qui prolongent la durée du PA (DPA).Cet effet secondaire grave et parfois mortel a amené l'arrêt de commercialisation de divers médicaments ces dernières années, voire l'abandon de la mise sur le marché d'un nouveau produit.

Les torsades d'origine médicamenteuse :

- Fréquence: Elles sont beaucoup plus fréquentes que les formes congénitales. Leur incidence varie de 1/100 000 (cisapride) à 4% (certains antiarythmiques).
- Mécanisme : Elles sont essentiellement liées à la dépression d'un canal K, (courant IK1, IK ou une de ses composantes IKr et IKs), plus rarement à l'augmentation de fonction du canal Na (courant late INa). L'augmentation de ICa peut également intervenir. La prolongation du PA est plus marquée sur les cellules M que sur les cellules endocardiques ou épicardiques, d'où une dispersion transmurale de la repolarisation. La seule augmentation de la DPA ne suffit souvent pas à déclencher des TDP, interviennent également le tonus adrénergique et divers effets sur l'ensemble des canaux ioniques.

La prolongation de QT est parfois dose-dépendante (sotalol, dofetilide, érythromycine, bépridil, sultopride ..) parfois la réponse est biphasique : TDP pour une certaine concentration, puis disparition du risque lorsque cette concentration augmente (quinidine, halopéridol..), due à un blocage de canaux ioniques multiples.
On considère actuellement que beaucoup sinon tous les patients souffrant de ce syndrome ont une **prédisposition génétique**: anomalie plus ou moins marquée de fonctionnement d'un canal ionique insuffisamment sévère pour donner à elle seule des TDP, mais prédisposant à une plus grande sensibilité aux médicaments allongeant l'intervalle QT. C'est la notion de « réserve de repolarisation », expliquant la différence de sensibilité interindividuelle.

Des **facteurs favorisants** sont très fréquemment associés: bradycardie, hypokaliémie, insuffisance cardiaque (le processus adaptatif induirait une non expression des gènes responsables de la repolarisation), sexe féminin, anorexie mentale, hémorragie cérébrale.
Le plus souvent on retrouve **l'association de plusieurs médicaments** responsables, un seul d'entre eux chez un patient donné ne suffisant pas à provoquer le syndrome.
Certains **profils enzymatiques hépatiques** peuvent jouer un rôle : c'est le cas des acétyleurs lents qui peuvent accumuler le bépridil, médicament dont la voie d'élimination passe par une acétylation. Une **compétition au niveau de cytochromes** peut exister, ralentissant l'élimination de certains médicaments torsadogènes: compétition au niveau du cytochrome P 3A4, par kétoconazole, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antiprotéases, macrolides, ou ingestion associée de jus de pamplemousse. Le risque de TDP peur concerner **tous les produits d'une même classe** (butyrophénones), ou n'en concerner qu'un seul ou plusieurs (fluoroquinolones)..

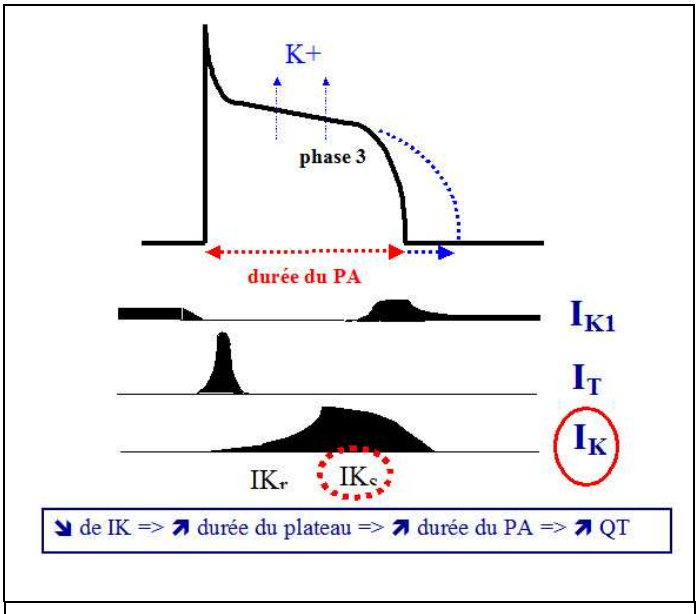
Les principaux médicaments incriminés sont présentés dans le tableau ci dessous.

Classe	Sous classe	Nom du principe actif
Antiarythmiques		hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol
Anticalciques		bépridil
Psychotropes	Antidépresseurs	amoxapine, amitryptiline, clomipramine, dosulépine, imipramine, maprotiline, trimipramine, doxépine, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, venlafaxine
	Neuroleptiques	aripiprazole, pimozide, risperidone, amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride, pipamperone, droperidol, haloperidol, clozapine, olanzapine, loxapine, fluphénazine, chlorpromazine, propericiazine, levomepronazine, pipotiazine, cyamemazine, perphenazine amoxapine, dosulépine
Antibiotiques	Macrolides	érythromycine, télithromycine, spiramycine
	Quinolones	sparfloxacine, lévofloxacine
Antimycosiques		amphotéricine B
Antiparasitaires		pentamidine, chloroquine, halofantrine
Antipaludéens		quinine, méfloquine, amodiaquine
Antiallergiques		cétirizine,hydroxyzine, cyproheptadine, prométhazine, dexchlorphéniramine, alimémazine, triprolidine, carbinoxamine, buclizine, bromphéniramine, méquitazine, isothipendyl, doxylamine, diphenhydramine, dydroxyzine
Divers		dompéridone, sildénafil, ondansétron, indoramine, amsacrine ,méthadone

La mise en cause d'un médicament peut être facile (données publiées, fiches d'information, RCP du Vidal…), elle est plus difficile en leur absence. Des recommandations récentes imposent l'inclusion de données détaillées cliniques et non cliniques sur le QT pour les médicaments futurs. Mais les tests *in vitro* étudiant l'effet sur le fonctionnement de IKr, ne permettent pas toujours de conclure, car le fait de bloquer IKr ne signifie pas obligatoirement que le médicament sera « torsadogène ». Les relations entre un médicament, l'intervalle QT, et l'apparition de TDP sont compliquées et parfois impossibles à prévoir.

Des études cliniques et pharmaco-épidémiologiques n'ont pas montré de risque rythmique (ex. cisapride et terfénadine) pour des produits dont le risque élevé a été reconnu ultérieurement et ce risque n'apparaît parfois que lors d'association à d'autres médicaments

En conclusion, de nombreux médicaments font courir le risque de TDP. La lenteur de mise en évidence du risque avant et après commercialisation pourrait être réduite par l'amélioration des tests et des études précliniques, et un meilleur taux de déclaration des effets indésirables.



Potentiel d'action d'une cellule myocardique et les courants potassiques

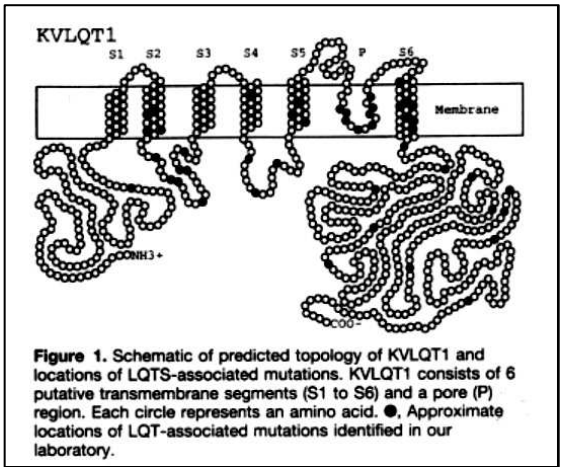


Figure 1. Schematic of predicted topology of KVLQT1 and locations of LQTS-associated mutations. KVLQT1 consists of 6 putative transmembrane segments (S1 to S6) and a pore (P) region. Each circle represents an amino acid. ●, Approximate locations of LQT-associated mutations identified in our laboratory.

Canal potassique et différentes mutations

Michèle Beaughard, Ph.D
Chercheur spécialisé en pharmacologie de sécurité

Évaluation de l'allongement de l'intervalle QT dans le développement des substances pharmaceutiques destinées à être administrées chez l'homme

Le problème de l'évaluation de l'allongement de l'intervalle QT par les médicaments a eu dans la dernière décennie un impact majeur sur l'industrie pharmaceutique. **Les effets sur la repolarisation ventriculaire sont un des facteurs principaux responsables de l'arrêt du développement clinique de substances pharmaceutiques lors des études de phases 1 et 2**.
Entre 1990 et 2006, sur les 38 médicaments retirés du marché pour effets indésirables graves, les allongements de l'intervalle QT associés à des cas de TdP étaient impliqués dans 30% des cas. A titre d'exemple on peut citer, la prénylamine, la térodiline, la terfénadine, l'astémizole, le lévométhadyl, le cisapride, la grépafloxacin. Pour ces substances appartenant à des classes thérapeutiques très différentes le nombre de cas de TdP observé était faible. Tout récemment en août 2007 l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) a annoncé le retrait par les laboratoires Boehringer Ingelheim du clobutinol. Ce médicament utilisé dans le traitement symptomatique des toux disposait d'une AMM en France depuis 1964. Cette décision s'inscrit dans le cadre d'une mesure de précaution prise aux vues des résultats disponibles, à savoir deux seuls cas de troubles du rythme documentés sur 200 millions de prescription dans le monde.
En raison des risques graves pour les patients les « Agences Réglementaires », la « Food and Drug Administration (FDA) », le « Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) » et l' « International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) » ont imposé aux laboratoires pharmaceutiques de faire des études pour déterminer le risque pro-arythmique potentiel des substances pharmaceutiques. En 2000 l'ICH a adopté la guideline S7A qui décrit les recommandations pour la réalisation des **études de pharmacologie de sécurité** à effectuer sur toutes les substances pharmaceutiques destinées à être administrées chez l'homme. Ainsi les effets indésirables potentiels des substances pharmaceutiques doivent être étudiés **sur au moins trois systèmes organes vitaux, le cardiovasculaire, le système nerveux central et le système broncho pulmonaire**. En mai 2005 l'ICH a adopté deux guidelines additionnelles, l'une S7B destinée à l'évaluation préclinique des effets sur la **repolarisation ventriculaire** (allongement du QT), l'autre l'E14 destinée à l'évaluation clinique de ces mêmes effets. La FDA et l'EMEA (« Committee for Medicinal Products for Human Use ») ont mis en application ces guidelines en 2005. Les autorités japonaises sont en train de préparer les textes d'adoption.

Les études précliniques

Les études de pharmacologie de sécurité pré-cliniques sont réalisées dans le but de protéger les volontaires sains participant à des essais cliniques et les patients recevant des produits commercialisés de l'apparition d'effets indésirables graves. Ces études réglementaires qui doivent être réalisées sous Bonne Pratique de Laboratoire (BPL) sont indispensables pour permettre le démarrage des premiers essais cliniques et pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces études ont pour but ultime d'éviter la mise sur le marché de médicaments dangereux pour la santé humaine.
La repolarisation ventriculaire déterminée en électrophysiologie cellulaire *in vitro* par la durée du potentiel d'action cardiaque est un processus physiologique complexe mettant en jeu le fonctionnement de différents canaux ioniques. Bien que l'allongement de la repolarisation puisse être obtenue par des effets sur différents types de canaux ioniques l'inhibition de la composante rapide du courant potassique I_{Kr} en est le mécanisme majeur le plus souvent responsable.
La guideline S7B recommande l'utilisation d'au moins deux modèles, un modèle *in vitro* et un modèle *in vivo*.
In vitro l'inhibition du courant potassique I_{Kr} par la technique de patch clamp est déterminée sur des cellules transfectées par le gène hERG. Cette inhibition est considérée comme pratiquement le seul mécanisme retenu responsable des TdPs. Le hERG human ether -a-go-go gène est celui qui code pour la sous unité α qui compose le pore du canal ionique I_{Kr} responsable de la dépolarisation ventriculaire. Il a été préalablement identifié par une approche génétique comme étant le gène responsable du syndrome du QT long congénital LQT2.

Le modèle *in vivo* recommandé par la guideline S7B est la mesure de l'intervalle QT par télémétrie chez l'animal vigile. Cette technique est utilisée chez le chien ou le singe libre de leurs mouvements dans leur cage. L'ECG, la

pression artérielle et la fréquence cardiaque sont enregistrés en continu après l'administration des substances à l'étude. L'intervalle QT est mesuré à l'aide de logiciels spécifiques disponibles sur le marché. Pour limiter l'influence de la fréquence cardiaque la valeur du QT doit être corrigée (QT corrigé, QTc). Les formules les plus couramment utilisées sont celles de van de Water, Fridericia, ou Bazett. La meilleure correction reste celle obtenue avec le calcul des corrélations QT/RR établies individuellement pour chaque animal ou chaque groupe d'animaux avant le début de l'étude. Un groupe contrôle et plusieurs groupes traités permettent d'étudier les effets dose-réponse tandis que les dosages plasmatiques effectués permettent de corréler les effets des substances avec l'exposition. Les doses administrées *in vivo* sont des doses uniques, elles doivent inclure et excéder les doses thérapeutiques en termes d'exposition à la substance pharmaceutique.

Les résultats *in vitro* et *in vivo* obtenus permettent avant le début des essais cliniques une « **évaluation du risque** » sur la repolarisation ventriculaire. Ce risque est estimé également en tenant compte de la classe pharmacologique de la substance et de la marge de sécurité définie par exemple par le rapport entre la concentration *in vitro* exerçant un effet indésirable sur le hERG (concentration exerçant 50% d'inhibition, IC50) et la concentration plasmatique libre induisant l'activité pharmacologique chez l'homme. Un rapport important (> 100) est généralement pris comme indicateur d'un risque pro-arythmique acceptable. Si nécessaire, des études complémentaires telles que l'évaluation des effets sur le potentiel d'action sur des préparations cardiaques isolées, l'évaluation des effets des métabolites potentiels, la réalisation d'administrations répétées, sont réalisées.

Cependant les mécanismes impliqués dans l'apparition des TdP sont multifactoriels et ne peuvent être totalement expliqués par le blocage du seul courant potassique I_{Kr}. De plus l'allongement du QT n'induit pas obligatoirement un risque de survenue de TdP. Il a été récemment démontré que le raccourcissement de l'intervalle QT pouvait aussi avoir des effets pro-arythmiques. Il s'agit donc pour les laboratoires pharmaceutiques d'identifier de nouveaux marqueurs *in vitro/in vivo* plus prédictifs du risque pro-arythmique et de les implémenter le plus tôt possible dès les premières phases de screening des molécules en recherche pharmacologique.

Les études cliniques

L'étude clinique recommandée par la guideline E14 est l'évaluation chez le volontaire sain ou le patient des changements de l'intervalle QT/QTc en relation avec la concentration plasmatique de la substance pharmaceutique. Pour cela un monitoring continu de l'ECG est effectué. Ces études permettent de détecter de façon significative des allongements de QTc de 5 ms. Elles sont réalisées de façon idéale lorsque la dose maximale tolérée est connue et lorsque les résultats des études de cinétiques sont disponibles soit avant la phase 3. Un contrôle positif (par exemple, la moxifloxacine) administré à une dose qui induit un allongement du QTc d'environ 10 ms sans aucun risque de TdP est inclus dans l'étude de même qu'un groupe placebo.

En conclusion, les études de pharmacologie de sécurité réalisées en accord avec les guidelines S7A et S7B permettant d'évaluer les effets secondaires des substances pharmaceutiques sur l'intervalle QT sont indispensables pour démarrer les études cliniques de phase 1.

Les modèles utilisés au niveau préclinique pour étudier les effets des substances pharmaceutiques sur la repolarisation ventriculaire doivent être robustes, prédictifs, sensibles et validés. Ces modèles doivent être améliorés en permanence en prenant en compte l'évolution des connaissances scientifiques dans ce domaine. De nouveaux marqueurs du risque pro-arythmique sont en cours d'évaluation de façon à améliorer la prédictivité des modèles précliniques.

LE PHARMACOVIGILANT

Mme le Dr Dominique Lamaison

Observation de pharmacovigilance : torsades de pointes sous télithromycine

Nous rapportons le cas d'une patiente de 70 ans atteinte d'une myopathie de Steinert qui a présenté plusieurs épisodes de torsades de pointes lors d'une hospitalisation pour pneumopathie d'inhalation.
Il s'agit d'une patiente traitée au long cours par Imovane® (zopiclone), Atarax® (hydroxyzine), et depuis juin 2007 par Scopoderm TTS® (scopolamine).
Aucune anomalie rythmique n'avait été mise en évidence lors d'une hospitalisation avec monitoring du 03/05/2007 au 27/06/2007.
Suite à une pneumopathie d'inhalation avec surinfection bronchique, la patiente est traitée par Ketek® (télithromycine) 400mg, 2cp/j du 15/08/2007 au 19/08/2007, puis devant l'absence d'amélioration, elle est hospitalisée le 17/08/2007.
A l'hôpital le traitement par Ketek® est maintenu et le 17/08/2007 du Lasilix® (furosémide) 40mg 3cp/j est introduit, en raison d'une rétention hydrosodée.
Le 19/08/2007, survenue de plusieurs épisodes de torsades de pointes avec allongement modéré de l'intervalle QT à 450 ms, la kaliémie est à 3,1mmol/l puis 2,7mmol/l. Ketek® et Lasilix® sont arrêtés, les autres médicaments poursuivis. Un traitement par potassium et sulfate de magnésium est instauré, l'évolution est favorable.

Analyse de l'observation :
Selon la Méthode Française d'Imputabilité :

- Sur le plan chronologique :
  - tous les médicaments sont chronologiquement compatibles avec la survenue de l'effet mais l'évolution est suggestive pour Ketek® et Lasilix®, la régression de l'événement coïncidant bien avec leur arrêt, leur imputabilité chronologique est dite plausible ; pour tous les autres médicaments, l'évolution est non suggestive, la régression étant complète malgré leur poursuite, leur imputabilité chronologique est donc douteuse.

- Sur le plan séméiologique :
  - l'imputabilité séméiologique est plausible pour Ketek® et Atarax®, du fait de leur association au facteur favorisant bien validé qu'est l'hypokaliémie entraînée par le Lasilix®.
  - l'imputabilité séméiologique est douteuse Imovane® et Scopoderm TTS® : cet effet n'est pas évocateur du rôle de ces médicaments.

- Sur le plan bibliographique :

<u>Télithromycine</u> :
le RCP du VIDAL précise dans les rubriques suivantes :

- *Mises en Garde et Précautions d'Emploi* : « comme avec les macrolides, du fait du risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT, Ketek® doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une hypokaliémie ou lors de l'administration concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QT ».
- *Interactions* : « une attention particulière est justifiée lorsque Ketek® est administré à des patients traités avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ».
- *Effets indésirables* : « lors des essais cliniques, l'effet sur le QT a été minime (allongement moyen d'environ 1ms) et aucune torsade de pointes, arythmie ventriculaire grave ou syncope n'ont été rapportées au cours du développement. Depuis la mise sur le marché, des allongements de l'intervalle QT ont été rapportés à une fréquence inconnue. Affections cardiaques : allongement de l'intervalle QT/QTc ».

La littérature rapporte que les kétolides peuvent être responsables d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (1), (2) mais souligne la grande variabilité interindividuelle du risque, en fonction de différents facteurs (sexe, âge, perturbations ioniques, facteurs génétiques…)

<u>Furosémide:</u>
L'hypokaliémie est un effet indésirable lié au mécanisme d'action des diurétiques de l'anse ;
le RCP du VIDAL précise dans les rubriques suivantes :

- *Précaution d'emploi* : «chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de torsades de pointes… ».
- *Interactions* : les médicaments donnant des torsades de pointes apparaissent comme nécessitant des précautions d'emploi, (mais parmi les molécules citées on ne trouve ni l'hydroxyzine ni la télithromy-

cine).

- *Effets indésirables* : risque d'apparition de torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Hydroxyzine :
Le RCP du VIDAL signale uniquement dans la rubrique

- *Effets indésirables* cardiovasculaires : « tachycardies et hypotension ».

Le MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUG (15ème éd) précise que « même s'il est largement admis que la toxicité cardiaque (en particulier allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes) des antihistaminiques est limitée à ceux de la deuxième génération, (astemizole, ebastine, loratadine, terfénadine), des antihistaminiques de première génération (hydroxyzine, diphenhydramine) peuvent bloquer les canaux potassiques ». (3)
La littérature fait également état de ce risque (4)

Dans cette observation, comme le plus souvent pour les torsades de pointes, plusieurs facteurs associés (dont l'âge de la patiente) ont pu participer à la survenue de l'effet indésirable : à l'effet de la télithromycine, connue pour pouvoir allonger l'intervalle QT, s'ajoute celui de l'hydroxyzine dans le contexte de l'hypokaliémie induite par le furosémide.

Références

1. Owens, Robert C Jr. QT Prolongation with antimicrobial Agents: Understanding the significance. Drugs 64(10): 1091-1124, 2004
2. Iannini PB .Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. Expert Opin Drug Saf. 2002jul; 1(2); 121-8.
3. Taglialatela M, Timmerman H, Annunziato L. Cardiotoxic potential and CNS effects of first generation antihistamines. Trends Pharmacol Sci 2000;21(2):52-6.
4. Moneret-Vautrin DA, de Chillou C, Codreanu A. Long Qt syndrome in a patient with allergic rhinoconjonctivitis and auto-immune diabetes: focus on the choice of anti-H1 drgs. Eur Ann Allergy Clin Immunol.2006 Dec;38 (10):357-50

C. Amalric, JM Philippe
Centre Hospitalier Henri Mondor d'Aurillac

Démarche et attente de la communauté médicale d'un Centre Hospitalier Général en pharmacovigilance

Dans l'objectif de favoriser une vraie culture de signalement des évènements indésirables liés aux thérapeutiques, le C.H d'Aurillac s'est doté d'une coordination des vigilances.

A l'origine de ce choix, l'analyse de l'existant a montré
- un bon niveau de surveillance et de signalement des évènements en hémovigilance
- un habitude de signalement en matériovigilance principalement liée aux évènements gênant le geste médical ou chirurgical
- et des signalements d'effets secondaires médicamenteux essentiellement de type allergie cutanée

Dans le cadre de la démarche qualité et de la gestion des risques sanitaires et risques liés aux produits de santé, la mise en place d'une structure de coordination a permis d'uniformiser les pratiques et procédures de signalement pour l'ensemble des vigilances.

La procédure de déclaration en pharmacovigilance est rappelée sur notre nouvelle fiche de signalement d'évènement indésirable, très largement diffusée et utilisée par l'ensemble des acteurs, médicaux et soignants.
L'ensemble des signalements fait l'objet d'un suivi par le bureau qualité, qui se réunit systématiquement une fois par semaine et auquel participent des praticiens et des soignants.

L'objectif est d'ancrer dans la pratique quotidienne la surveillance des effets indésirables liés aux médicaments et de faire de cette surveillance un véritable outil d'amélioration de la qualité des soins. En ce sens, la réactivité des échanges entre les services cliniques et le CRPV constitue un élément majeur de développement et de pérennisation de la démarche.

La communauté médicale doit consentir un effort incontestable pour installer un vrai réflexe de signalement dans sa pratique quotidienne.
En retour, les prescripteurs sont très demandeurs d'éléments en lien direct avec les signalements de chacun, ou concernant plus généralement des médicaments de prescription courante.

A ce titre, les informations adressées en retour par le CRPV peuvent constituer une source continue de motivation au signalement.

Plaidoyer pour la déclaration des effets indésirables

Abdsamad El Idouni, juriste stagiaire

La pharmacovigilance regroupe l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention des effets indésirables des médicaments ou produits de santé mis sur le marché. L'un des principaux moyens, et le plus efficace, pour pouvoir effectuer ce suivi des médicaments, est le **signalement spontané** par tous les professionnels de santé.

En effet, ils y sont tenus par le code de la santé publique aussi bien déontologiquement que légalement (art R5121-170, R4127-11, R4127-12). Ils disposent pour cela d'un outil très simple et rapide qu'est le **formulaire Cerfa N°10011**.

L'intérêt est que le centre de pharmacovigilance peut traiter et diffuser ces informations sur l'ensemble de la région afin de prévenir ces effets, d'informer le corps médical, et d'aider à la prescription.

Outre l'aspect formel et juridique, il faut inscrire ce processus dans un cadre plus global de santé publique pour pouvoir prendre en compte le bénéfice que peut apporter cette démarche. Il faut également penser à l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

L'EPP consiste en « *l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et inclut la mise en oeuvre et le suivi d'actions d 'amélioration des pratiques* » (décret du 14 avril 2005). « *La HAS incite donc les professionnels à favoriser des modalités d'exercice comportant un volet d'évaluation, mais ne recommande pas une méthode spécifique. Ainsi, l' EPP pourra revêtir des modalités diverses tels les groupes d'analyse de pratiques entre pairs, les réunions de concertation pluridisciplinaire… » (*extrait de « L'EPP des médecins : mode d'emploi » édité par la HAS). C'est là qu'intervient l'importance de la pharmacovigilance, matière pluridisciplinaire (puisque qu'elle touche au médicament qui est prescrit, délivré et administré) et transversale puisqu'elle touche des produits susceptibles d'être utilisés dans différentes spécialités. Une fois ces effets indésirables décelés et évalués, il est alors possible par différents protocoles d'en diminuer l'incidence et les conséquences néfastes. Cela correspond aussi aux bonnes pratiques de pharmacovigilance éditées par la HAS *(« … déclarer le plus rapidement possible au centre régional de pharmacovigilance tout effet indésirable, coopérer avec les structures de pharmacovigilance… »).*

L'effet direct est une amélioration des pratiques et de la qualité des soins apportés aux patients.

Le résultat : c'est la prise en compte dans la certification version 2 du CHU et dans l'EPP (collective pour les médecins de CHU et individuelle pour les médecins de ville) des progrès pérennes apportés à la pratique professionnelle et aux soins.

De plus, cela répond aussi aux obligations souscrites par le CHU dans le cadre du Contrat de Bon Usage notamment sur la sécurisation et l'amélioration du circuit du médicament.

Enfin, réduisant le risque de complications pour le patient, la démarche de pharmacovigilance permet d'améliorer les pratiques et les résultats du service. Ce qui a pour conséquence de diminuer le risque assurantiel et forcément les primes d'assurance.

Pour conclure, il n'y a objectivement et rationnellement, aussi bien du point de vu médical qu'économique, que des avantages à signaler les effets indésirables. Alors pensez-y !!!

Téléchargement de la fiche Cerfa 10011 via le site Internet de l'AFSSaPS (http://afssaps.sante.fr)**:**

- ouvrir l'onglet « infos pratiques »
- cliquer sur « signalement des vigilances »
- cliquer sur « Fiche de signalement de Pharmacovigilance »

Ou adresse directe : http://www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvitot.pdf

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

cerfa
N° 10011 * 01

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R. 5144-1

PHARMACOVIGILANCE

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments
CHU - Centre de Biologie
58, Rue Montalembert - BP 69
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
Tél. 04.73.75.48.31 - Fax. 04.73.75.48.32
pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Patient traité

Nom (3 premières lettres) ☐☐☐
Prénom (première lettre) ☐
Sexe ☐ F ☐ M
Département de résidence ☐☐

Date de naissance
ou
Âge
Poids
Taille

S'il s'agit d'un nouveau né, les produits ont été pris :
☐ par le nouveau-né
☐ lors de l'allaitement
☐ par la mère durant sa grossesse
Trimestre de grossesse ☐ *Indiquer : 1, 2 ou 3*

Cachet du Praticien délarant

ou

du Médecin désigné par le patient

Antécédents / Facteurs favorisants :

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?
Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?
Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?
Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Réapparition de la réaction après réintroduction ?
Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ *indiquer son n°* ☐

Nom du prescripteur

Numéro de lot du produit

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ *préciser leur dénomination, ainsi que leur* numéro de lot

Effet

Département de survenue ☐☐
Date de survenue
Durée de l'effet
Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO

Gravité

☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
☐ Incapacité ou invalidité permanente
☐ Mise en jeu du pronostic vital
☐ Décès

Évolution

☐ Guérison sans séquelle
☐ Guérison avec séquelles
☐ Décès dû à l'effet
☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer
☐ Décès sans rapport avec l'effet
☐ Inconnue
☐ Sujet non encore rétabli

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement

Article R.5144-19
du code de la Santé Publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144- 1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang

Article R.5144-35
du code de la Santé Publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

- au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

- au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

- au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

- Toute présomption d'effets indésirable graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments ;

- Toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage ;

- Tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de santé et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.